

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Проф. И. Г. БЕРЕЗНЯКОВ<sup>1</sup>, И. В. КОРЖ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования,

<sup>2</sup> ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. Н. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

**Рассмотрены современные представления отечественных и зарубежных ученых о механизмах иммунологических и биохимических нарушений у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией и ожирением.**

*Ключевые слова:* остеоартроз, артериальная гипертензия, ожирение, цитокины, воспаление, лептин, липиды.

В современной медицине большинство авторов определяют остеоартроз (ОА) как системную и метаболическую болезнь [1–3]. Несмотря на большое количество исследований, до настоящего времени не существует целостного представления о патогенезе ОА в связи с достаточно сложной комбинацией дистрофических и инволютивных изменений хряща и субхондральной кости.

По мнению В. В. Коломиеца и соавт. [4], значительная роль в патогенезе ОА у больных с артериальной гипертензией (АГ) принадлежит оксиду азота (NO). В организме происходит угнетение эндотелийрелаксации сосудов, обусловленной дефицитом эндотелиального NO. Нарушение синтеза NO приводит не только к развитию дисфункции эндотелия, но и способствует резорбции костной ткани, что обуславливает низкую минеральную плотность у больных ОА с АГ.

По данным [5], при ОА развивается эндотелиальная дисфункция, которая прямо влияет на систему гемостаза и **сосудистые нарушения**. Продукты деградации хряща, стимулирующие образование воспалительных цитокинов, могут индуцировать аутоиммунный ответ организма. Кроме того, противовоспалительные цитокины вызывают апоптоз эндотелиоцитов и активируют систему гемостаза, приводя к **образованию микротромбов** в сосудистом русле субхондральной кости.

По результатам исследований Н. М. Герасимчук [6], у больных АГ с избыточной массой тела (ИМТ) или ожирением (ОЖ) без ОА снижается содержание конечных метаболитов NO в сыворотке крови, что косвенно указывает на уменьшение его вазоактивного пула, и повышается содержание стабильного метаболита NO — S-нитрозотиолов. Это ассоциируется с **увеличением его окисления в условиях оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции**. Увеличение количества S-нитрозотиолов у больных с АГ и ИМТ или ОЖ может быть связано с повышением активности

индуцибельной NO-синтазы. Можно предположить, что сочетание АГ и ОЖ с ОА усиливает эндотелиальную дисфункцию и активизирует системные аутоиммунные процессы в организме. На современном этапе развитие ОА часто связывают с нарушениями в системе иммунитета [3].

Ведущую роль в патогенезе ОА играют нарушения синтеза воспалительных и провоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления и системы перекисного окисления липидов (ПОЛ). По мнению Е. Ю. Алексеенко и соавт. [7], в основе развития метаболических нарушений при ОА лежат свободнорадикальное окисление и активация цитокинов, поэтому актуальным является изучение изменений медиаторов воспаления, показателей системы ПОЛ у больных ОА и их возможного влияния на формирование АГ. Было выяснено, что у **больных ОА возростала концентрация С-реактивного белка (СРБ) и цитокинов** в сыворотке крови, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса. Установлены различия в показателях интерлейкинов ИЛ-1β, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α (ФНО-α) у больных ОА и **ОА в сочетании с АГ**. **Способность провоспалительных цитокинов изменять функцию эндотелия сосудов, модулировать уровень продукции нейромедиаторов и стимулировать симпатoadреналовую систему, возможно, частично обуславливает развитие АГ при ОА**. Наличие тяжелого системного воспаления было установлено у больных АГ без сопутствующего ОА: уровень СРБ был повышен в 5 раз (у 72% больных), ИЛ-6 — в 4,5 раза (в 79,6% случаев). Между данными показателями была установлена коррелятивная связь. Таким образом, можно предположить важную роль АГ в развитии аутоиммунных нарушений в организме пациентов даже без сопутствующей патологии.

Установлено, что у больных первичным ОА часто встречается АГ при длительности заболевания более 5 лет при условии генерализованного

поражения суставов. При этом происходят изменения основных лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1, десквамированных эндотелиоцитов, метаболитов NO, фактора Виллебранда), что зависит от длительности и рентгенологической стадии ОА. Наиболее выраженные изменения функций эндотелия отмечены при генерализованных формах ОА и в сочетании его с АГ. Показатели, характеризующие сосудодвигательные функции эндотелия, находятся в **обратной корреляционной** взаимосвязи с длительностью течения ОА, количеством пораженных суставов и показателем ИМТ. Параметры эндотелиальной вазодилатации также имеют отрицательную корреляцию с уровнем ИЛ-6 и эндотелина-1. При генерализованной форме ОА в сочетании с первичным ОА и АГ была обнаружена значительная активация спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Агрегационная способность тромбоцитов и **активность лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования** находились в прямой корреляционной зависимости с уровнем ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ . Содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6 и ИЛ-18) у больных первичным ОА возрастало с **увеличением** количества пораженных суставов и в меньшей степени зависело от рентгенологической стадии заболевания. При развитии синовита и наличия АГ определяется максимальное увеличение в крови концентраций указанных медиаторов. Уровень цитокина ИЛ-4 был существенно ниже у больных с генерализованной формой ОА, а концентрация ИЛ-10 не менялась. Между провоспалительными цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-3, ФНО- $\alpha$ ), основными маркерами эндотелиальной дисфункции, а также длительностью заболевания, рентгенологической стадией ОА и количеством пораженных суставов были установлены корреляционные взаимосвязи, которые указывали на возможное значение данных показателей в **прогрессировании деструкции хряща и развития АГ у больных первичным ОА**. Согласно многофакторному регрессионному анализу наибольшее значение в прогнозировании развития АГ у больных первичным ОА имеют следующие факторы: интенсивность и **продолжительность** болевого синдрома, количество пораженных суставов и содержание десквамированных эндотелиоцитов в крови [5].

Американские ученые проанализировали в эксперименте на мышах модель ОА, определив уровень противовоспалительных цитокинов для характеристики местной и системной воспалительных реакций. Маркеры воспаления и окислительного стресса оценивались методами иммуногистохимии. **В крови мышей с ОА были установлены** повышенные концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-12 и ИЛ-5. Эти результаты указывают на наличие местных и системных противовоспалительных факторов, которые имеют место при ОА у человека [8].

На сегодня недостаточно изученными остаются биохимические медиаторы воспаления, связанные

с развитием и прогрессированием ОА коленного сустава. Немецкие ученые оценивали роль цитокинов и **металлопротеиназ в патогенезе ОА** коленного сустава в зависимости от возраста и ИМТ. Для определения биохимических медиаторов в синовиальной жидкости 82 больных гонартрозом использовали метод ИФА. Были исследованы интерлейкины (ИЛ-1RA, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-18), хемокины (MCP-1, MIP-1a, IL-8), факторы роста (HGF и VEGF) и **матриксные металлопротеиназы (MMP-1, MMP-2, MMP-9 и MMP-13)**. В результате были установлены корреляции между ИЛ-7 и возрастом больных: высокий показатель ИЛ-7 был у пациентов в возрасте от 59 до 72 лет, но с различными формами гонартроза. У больных с тяжелыми формами ОА коленных суставов был низкий уровень ИЛ-7. **Существовала также отрицательная корреляция между уровнем MMP-1 в синовиальной жидкости и степенью тяжести ОА** [9].

Сегодня во многих исследованиях изучаются метаболические нарушения у больных ОА с ОЖ, которое характеризуется повышенным уровнем лептина и других адипоцитокинов, обуславливающим развитие воспаления низкой интенсивности [10–14]. По данным Л. Н. Приступы и соавт. [15], прямое влияние лептина на хондроциты реализуется синергически вместе с интерфероном- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и ИЛ-1 $\beta$  путем содействия синтезу NO, который индуцирует широкий спектр провоспалительных цитокинов в **хрящах суставов и способствует активации металлопротеиназ и апоптоза хондроцитов**. Таким образом, участие ОЖ в патогенезе ОА можно объяснить гиперпродукцией лептина и его влиянием на иммунную систему и **развитие** воспаления. Механизмы, с помощью которых лептин выступает в **роли модулятора аутоиммунного ответа**, являются достаточно сложными и до конца не выясненными, как и многие аспекты, касающиеся взаимодействия лептина с **воспалением и иммунной** системой. Для изучения частоты нарушений липидного обмена американскими учеными было проведено исследование взаимосвязи между ревматоидным артритом, дислипидемией и другими факторами кардиоваскулярного риска в сравнении с больными ОА. Было установлено, что у пациентов с ревматоидным артритом гиперлипидемия присутствовала реже и в меньшей степени, чем изменения липидного профиля крови у больных ОА. Терапия с помощью ФНО- $\alpha$  способствовала умеренному увеличению показателей липидного спектра крови. По мнению исследователей, для установления влияния традиционных факторов кардиоваскулярного риска, воспаления и действия биопрепаратов необходимы дополнительные исследования [16].

Японские ученые выполнили экспериментальное моделирование гиперлипидемии и **гиперинсулинемии** у мышей с ОА. Данный эксперимент проводился в **связи с возросшим интересом** исследователей к взаимосвязи первичного ОА и дислипидемии. Было выяснено, что у человека

гиперлипидемия сопровождается следующими симптомами: гиперхолестеролемией, гипертриглицеридемией, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, а также низкими показателями сывороточного адипонектина. Избыточное накопление триглицеридов в печени мышей с АО не происходило даже тогда, когда у животных вызывали гиперинсулинемию. Эти экспериментально полученные данные могут быть полезны для исследователей, изучающих липидный обмен и первичный ОА в эксперименте на мышах [17].

Греческие ученые провели фундаментальное исследование нарушений липидного обмена при ОА. Известно, что ОА — возрастное заболевание, которое является одной из основных причин инвалидности людей в странах Западной Европы. Заметим, что на сегодня не существует ни доступных биомаркеров для ранней диагностики данного заболевания, ни эффективного лечения, кроме симптоматической терапии и **эндопротезирования** суставов. ОА очень часто ассоциируется с ОЖ, в основном из-за механической нагрузки на суставы. Недавние исследования, однако, указывают на то, что ОА представляет собой системное нарушение обмена веществ. На самом деле изменения липидного обмена могут быть основной причиной в развитии ОА. Во-первых, было установлено, что адипокины являются ключевыми регуляторами в патогенезе ОА. Во-вторых, эпидемиологические исследования показали, что уровень холестерина в крови является фактором развития ОА. В-третьих, липидные отложения в суставе наблюдаются на ранних стадиях ОА и ведут к развитию гистологических изменений. В-четвертых, проведенные биохимические исследования показали важную связь между ОА и липидным обменом. Интересно также участие липидов в развитии других возрастных заболеваний, например атеросклероза. Можно предположить, что ОА связан только с нарушением структуры хондроцитов суставного хряща, но эта гипотеза не доказана. Вместе с тем можно предположить и **взаимосвязь ОА с атеросклерозом. Таким образом**, полученные ранее данные о роли нарушений липидного обмена при атеросклерозе могут быть использованы для разработки новых терапевтических схем диагностики и лечения ОА [18].

ОЖ пациентов пожилого возраста — одна из наиболее вероятных причин развития ОА. Механическая нагрузка на суставы, наряду с **биохимическими и системными факторами, связана с изменениями метаболизма липидов**, что, возможно, способствует началу развития ОА. Предполагают, что ОА является системным нарушением, связанным с нарушением обмена липидов, который влияет на гемостаз. Изменения в **системе свертывания крови** могут возникать вследствие местного эффекта адипокинов, особенно лептина. Относительное количество адипокинов в суставах существенно отличается от концентрации в **плазме крови: уровень лептина при ОА в синовиальной жидкости**

суставов повышен, а **уровень резистина — понижен**. Эти изменения обусловлены избыточным образованием лептина в хрящевой ткани при ОА и связаны со степенью деструкции хряща. Данная корреляция между развитием ОА и **уровнем адипокинов** дает возможность для разработки новых средств профилактики и лечения ОА [19, 20].

По данным [21], была установлена взаимосвязь между концентрацией лептина в сыворотке крови и тяжестью течения ОА. Полученные результаты позволяют предположить наличие патогенетической связи между гормонами жировой ткани и **хроническими дегенеративно-дистрофическими** заболеваниями суставов. По мнению автора, определение концентрации лептина в сыворотке крови больных ОА может повысить качество диагностики этих заболеваний. Высокий уровень лептина в крови ассоциируется с тяжелым течением ОА и вторичным синовитом [22, 23].

По результатам исследований [24], ОА является многофакторным метаболическим нарушением обмена веществ, связанным с возрастом, полом, травматическими факторами и **ОЖ, которое заметно влияет на развитие заболевания**. Установлены важные корреляции между степенью ОЖ и воспалением суставов при ОА.

По мнению E. Distel et al. [25], адипокины, которые секретируются жировой тканью и в **значительной концентрации** были найдены в синовиальной жидкости пациентов с ОА, выделяются в жировой прослойке коленной чашечки (IFP). Целью этого исследования было изучить структуру жировой прослойки коленного сустава у **больных ОА и ОЖ**, определив, способствует ли данное анатомическое образование местному воспалению в колене, связанному с продукцией цитокинов. В результате было установлено, что **профиль цитокина IFP у пациентов с гонартрозом мог иметь значение в воспалении в связи с местной продукцией ИЛ-6 и повреждением суставного хряща**.

По результатам исследований [26], у больных ОА наблюдается взаимосвязь оксидативного стресса и метаболического синдрома (МС). У пациентов с ОА, который отягощен вторичным синовитом, происходит активация аэробного метаболизма нейтрофилов и **моноцитов и коллапс антиоксидантной защиты**. Наличие признаков МС у больных ОА выражено тяжелым эрозивным поражением суставного хряща с обнажением субхондральной кости и вторичным синовитом.

Российским ученым И. Е. Прохоровой были исследованы клиничко-патогенетические особенности ОА у женщин с ОЖ [27]. Установлено, что у таких пациенток повышен уровень СРБ, ИЛ-6 независимо от формы ОА. Изолированное поражение крупных суставов сопровождалось максимальным увеличением содержания СРБ и ИЛ-6. При сочетанной с **ОЖ форме ОА был установлен более высокий уровень ИЛ-6**. Полученные результаты подтверждают патофизиологическое взаимодействие хронического воспаления, которое

развивается при ОЖ и дистрофических заболеваниях суставов. Более тяжелой патологией является сочетание АГ и ОА у женщин с абдоминальным типом ОЖ. При этом у больных нарушается липидный и углеводный обмен, а также развивается более выраженный болевой синдром [28].

## Список литературы

1. Цвингер С. М. Маркеры эндотелиальной дисфункции / С. М. Цвингер, А. В. Говорин, Е. Ю. Алексеенко // Дальневосточный мед. журн.— 2009.— № 3.— С. 9–11.
2. Клінічно-функціональні особливості перебігу та рівень С-реактивного білка у хворих на остеоартроз із різною масою тіла / Л. Н. Приступа, В. Ф. Орловський, В. Ю. Петренко [та ін.] / Буковинський мед. вісн.— 2010.— Т. 14, № 4 (56).— С. 96–99.
3. Идиопатический остеоартроз коленного сустава I–II стадии: иммунологические аспекты / И. В. Сазонова, М. В. Чепелева, Е. А. Волокитина [и др.] // Травматология и ортопедия России.— 2008.— № 3 (49).— С. 11–14.
4. Коломиец В. В. Оценка состояния обмена кальция и синтеза оксида азота у больных с артериальной гипертензией с остеоартрозом / В. В. Коломиец, К. Ю. Симбирцева, Д. Ю. Стецевич // Укр. ревматологічний журн.— 2006.— № 3 (25).— С. 57–61.
5. Цвингер С. М. Клинико-патогенетическое значение изменений некоторых показателей воспаления и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с первичным остеоартрозом: дис. ... канд. мед. наук / С. М. Цвингер.— Чита, 2011.— 161 с.
6. Герасимчук Н. М. Вазоактивный пул оксиду азоту у хворих з артеріальною гіпертензією та надлишковою масою тіла / Н. М. Герасимчук // Кровообіг та гемостаз.— 2008.— № 3.— С. 21–26.
7. Алексеенко Е. Ю. Оценка маркеров воспаления и показателей оксидативного стресса у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией / Е. Ю. Алексеенко, А. В. Говорин // Сибирский мед. журн.— 2011.— Т. 26, № 1, вып. 1.— С. 54–58.
8. STR/ort mice, a model for spontaneous osteoarthritis, exhibit elevated levels of both local and systemic inflammatory markers / S. Kyostio-Moore, V. Nambiar, E. Hutto [et al.] // Comp. Med.— 2011.— № 61 (4).— P. 346–355.
9. Interleukin-7 levels in synovial fluid increase with age and MMP-1 levels decrease with progression of osteoarthritis / R. Rubenhagen, J. P. Schttrumpf, K. M. Sturmer [et al.] // Acta. Orthop.— 2012.— № 83 (1).— P. 59–64.
10. Leptin beyond body weight regulation-current concepts concerning its role in immune function and inflammation / R. Lago, R. Gómez, F. Lago [et al.] // Cell. Immunol.— 2008.— № 252 (1–2).— P. 139–145.
11. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin / M. Otero, R. Lago, R. Gomez [et al.] // Rheumatology (Oxford).— 2006.— № 45 (8).— P. 944–950.
12. Leptin: a metabolic hormone that functions like a pro-inflammatory adipokine / M. Otero, R. Lago, R. Gómez [et al.] // Drug News Perspect.— 2006.— № 19 (1).— P. 21–26.
13. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights / M. Otero, R. Lago, F. Lago [et al.] // FEBS Lett.— 2005.— № 579 (2).— P. 295–301.
14. Фильченков А. А. Лептин, адипоциты и ожирение организма / А. А. Фильченков, В. Н. Залесский // Рос. биотерапевтический журн.— 2007.— Т. 6, № 3.— С. 30–37.
15. Приступа Л. Н. Роль лептину в патогенезі остеоартрозу при ожирінні / Л. Н. Приступа, О. І. Опімах // Укр. ревматолог. журн.— 2010.— № 3 (41).— С. 64–67.
16. Curtis J. R. Dyslipidemia and changes in lipid profiles associated with rheumatoid arthritis and initiation of anti-TNF therapy / J. R. Curtis, A. John, O. Baser // Arthritis Care Res. (Hoboken).— 2012.— № 13.— P. 10.
17. Hyperlipidemia and hyperinsulinemia in the spontaneous osteoarthritis mouse model, STR/Ort / K. Uchida, K. Urabe, K. Naruse [et al.] // Exp. Anim.— 2009.— № 58 (2).— P. 181–187.
18. Gkretsi V. Lipid metabolism and osteoarthritis: lessons from atherosclerosis / V. Gkretsi, T. Simopoulou, A. Tsezou / Prog. Lipid. Res.— 2011.— № 50 (2).— P. 133–140.
19. Terlain B. Leptin: a link between obesity and osteoarthritis? / B. Terlain, N. Presle, P. Pottier // Bull. Acad. Natl. Med.— 2006.— № 190 (7).— P. 1421–1435.
20. Hu P. F. The emerging role of adipokines in osteoarthritis: a narrative review / P. F. Hu, J. P. Bao, L. D. Wu // Mol. Biol. Rep.— 2011.— № 38 (2).— P. 873–878.
21. Доронина И. В. Клинико-патогенетическое значение определения уровня лептина в сыворотке крови больных остеоартрозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Доронина.— Волгоград, 2011.— 27 с.
22. Патогенетическая роль лептина при остеоартрозе / И. В. Доронина, Б. В. Заводовский, И. А. Зборовская [и др.] // Актуальные проблемы современной ревматологии: сб. науч. работ.— Волгоград, 2011.— Вып. 28.— С. 36–37.
23. Прогностическое значение определения уровня адипокина-лептина у больных с остеоартрозом / Б. В. Заводовский, Н. В. Никитина, Ю. В. Яшина [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина.— 2011.— Т. 2, № 2.— С. 31–35.
24. Rai M. F. Inflammatory mediators: tracing links between obesity and osteoarthritis / M. F. Rai, L. J. Sandell // Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.— 2011.— № 21 (2).— P. 131–142.
25. Distel E. The infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: an important source of interleukin-6 and its soluble receptor / E. Distel, T. Cadoudal, S. Durant // Arthritis Rheum.— 2009.— № 60 (11).— P. 3374–3377.

26. *Курылева К. В.* Остеоартроз и метаболический синдром: клинико-иммунологические взаимосвязи: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К. В. Курылева.— Ярославль, 2005.— 20 с.
27. *Прохорова И. Е.* Клинико-патогенетические особенности остеоартроза у женщин с ожирением: дис. ... канд. мед. наук / И. Е. Прохорова.— Ростов-на-Дону, 2008.— 119 с.
28. *Воронкова Н. Б.* Влияние артериальной гипертензии и абдоминального ожирения на течение и клинические проявления деформирующего остеоартроза коленных суставов у женщин / Н. Б. Воронкова, О. А. Хрусталева // Рос. кардиологический журн.— 2005.— № 3.— С. 28–31.

### **ІМУНОЛОГІЧНІ Й БІОХІМІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ В ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ**

I. G. BEREZNIYAKOV, I. V. KORZH

**Розглянуто сучасні уявлення вітчизняних і зарубіжних учених про механізми імунологічних та біохімічних порушень у хворих на остеоартроз у поєднанні з артеріальною гіпертензією та ожирінням.**

*Ключові слова: остеоартроз, артеріальна гіпертензія, ожиріння, цитокіни, запалення, лептин, ліпіди.*

### **IMMUNOLOGICAL AND BIOCHEMICAL DISORDERS AT OSTEOARTHRITIS IN COMBINATION WITH HYPERTENSION AND OBESITY**

I. G. BEREZNIYAKOV, I. V. KORZH

**The modern ideas of Ukrainian and foreign scientists on the mechanisms of immunological and biochemical disorders in patients with osteoarthritis in combination with hypertension and obesity are discussed.**

*Key words: osteoarthritis, arterial hypertension, obesity, cytokines, inflammation, leptin, lipids.*

Поступила 19.02.2013